

Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Freien Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend
ehemaliger Direktor: Professor Dr. med. G. Schettler

Der Einfluß von N_1 -Butylbiguanid
auf den Blutzuckerspiegel
und das Verhalten der
Unveresterten Fettsäuren bei
Normalpersonen und Diabetikern

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

1964

vorgelegt von

Johanna Stehr

Eberswalde

Druck:
ERNST-REUTER-GESELLSCHAFT
der Förderer und Freunde der Freien Universität Berlin e. V.,
DISSERTATIONS-DRUCKSTELLE
1 Berlin 33, Garystr. 45

Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Freien Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend
ehemaliger Direktor: Professor Dr. med. G. Schettler

Der Einfluß von N_1 -Butylbiguanid
auf den Blutzuckerspiegel
und das Verhalten der
Unveresterten Fettsäuren bei
Normalpersonen und Diabetikern

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Johanna Stehr

Eberswalde

Dekan: Professor Dr.med. Hugo G a s t e i g e r

Referent: Professor Dr.med. G. S c h e t t l e r

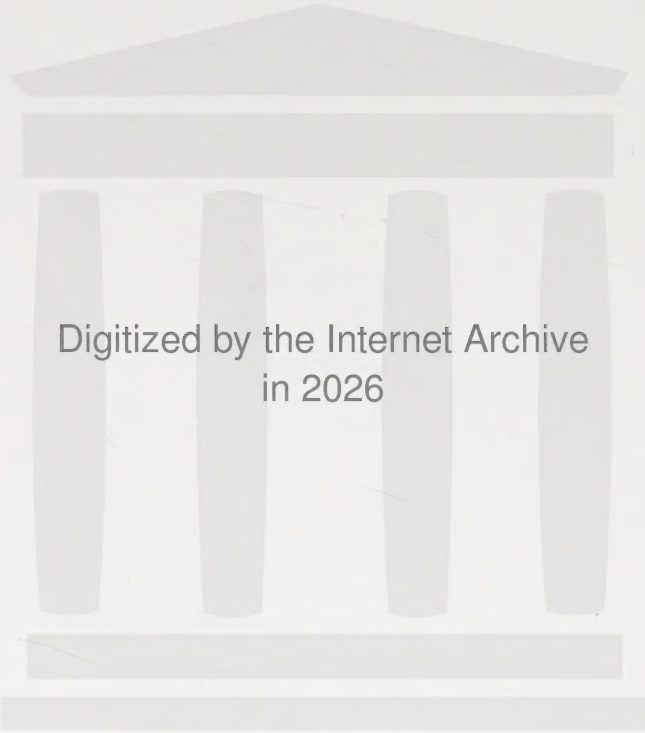
Korreferent: Priv.Doiz. Dr. H.J. D u l c e



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 21. JULI 1964

meinen Eltern gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I N H A L T

Einleitung	Seite	4
Material und Methode	"	9
Ergebnisse	"	12
Diskussion	"	20
Zusammenfassung	"	22
Literatur	"	24
Danksagung	"	29
Lebenslauf	"	30

EINLEITUNG:

Seit es gelungen ist, einfache und relativ sichere Methoden zur Bestimmung der unveresterten Fettsäuren (UFS) (17, 23, 56, 10) zu entwickeln, wird die Bedeutung dieser Substanzen im Fettstoffwechsel in zahlreichen Arbeiten hervorgehoben.

Als Quelle für die UFS gilt vor allem das Fettgewebe, wie GORDON u. Mitarb. (23, 24) feststellten. Die Menge der im Blut kreisenden UFS paßt sich den wechselnden Stoffwechselerfordernissen des Organismus an; ihr großer und schneller Umsatz (30) ist dem der Glucose vergleichbar. DOLE (17) und andere Autoren (23, 24, 30) weisen auf die Beziehung zwischen Glucosestoffwechsel und UFS im Serum hin, die durch in vitro-Untersuchungen von REICHL, FELT (40), KERPEL et al. (28) und von BALLY (2) bestätigt wurde. Mit dem Abfall des Blutzuckers während des Hungers geht ein Anstieg der UFS parallel (17), umgekehrt hat die Zufuhr von Kohlehydraten einen Abfall der UFS im Serum und bei in vitro-Untersuchungen im Inkubationsmedium zur Folge (17), (40, 28, 2, 48). Versuche mit C^{14} -markierten Fettsäuren ergaben in vitro und am Menschen nach Glucose einen verstärkten Einbau der UFS in die Triglyceride, in Cholesterin, Cholesterinester und in Phospholipide (28, 2). Wie der Glucosespiegel, so scheint auch die Menge der UFS im Serum durch verschiedene humorale Vorgänge beeinflusst zu werden. Verschiedene Hormone und Stoffe, die auch einen Einfluß auf den Glucosestoffwechsel haben, wurden in ihrer Wirkung auf die UFS untersucht. Nach Gabe von Insulin i.v. kommt es mit dem typischen Blutzuckerabfall nach 30 Min. zu einem signifikanten Schwund der UFS im Serum. Mit dem erneuten Ansteigen des Blutzuckers zur Norm, geht auch ein Anstieg der UFS über den Ausgangswert parallel (18, 19, 58). Diesen Effekt des Insulins haben BALLY et al. (2) bei in vitro-Versuchen am Rattenfettgewebe bestätigt. Sie fanden, daß C^{14} -markiertes, an Albumin gebundenes Palmitat bei Anwesenheit von Glucose und Insulin im Inkubationsmedium verstärkt ins Fettgewebe eingebaut wird. Insulin ohne Anwesenheit von Glucose hat jedoch keinen Effekt auf die UFS. Die Applikation von Glucagon (19) dagegen hat, wie die Kohlehydratzufuhr, einen scharfen

Abfall der UFS mit einer darauf folgenden Rückkehr zum Normalwert zur Folge. Die Infusion von Aminosäuren läßt ebenfalls einen Abfall der UFS und einen gleichzeitigen Anstieg des Blutzuckers erkennen (27).

Adrenalin, Noradrenalin und Stresssituationen (37, 44, 33, 6) bewirken bei gleichzeitiger Blutzuckererhöhung einen Anstieg der UFS. WHITE u. ENGEL (59) haben in vitro unter Adrenalin und Noradrenalin eine erhöhte Hydrolyse der veresterten Fettsäuren gefunden. Ebenso fanden RICHARD et al. (41) nach Gabe von Trijodthyronin einen Anstieg der UFS. Bei alimentärer Lipaemie hat die Applikation von Heparin noch eine Erhöhung des UFS-Spiegels zur Folge (25, 42).

Auch verschiedene Stoffwechselerkrankungen verändern den UFS-Spiegel (34, 4, 45, 41, 12). So ist der Nüchternspiegel der UFS bei Fettsucht und Hypothyreose erniedrigt, während er bei hyperthyreoter Stoffwechsellaage und bei Leberzellschäden erhöht ist.

Im diabetischen Organismus ist der Nüchternspiegel der UFS erhöht (4, 34, 35). Auch im Hungerversuch steigt der UFS-Spiegel bei Diabetikern stärker an als bei Normalpersonen (12, 35).

In der Therapie des Diabetes mellitus haben in den letzten Jahren perorale Antidiabtika an Bedeutung gewonnen. Der blutzuckersenkende Wirkungsmechanismus der Sulfonylharnstoffe scheint hauptsächlich auf einer Freisetzung von Insulin aus dem Inselapparat des Pankreas zu beruhen, wie STUHLFAUT et al. (49) an der blutfreien extracorporalen Perfusion des Pankreas bewiesen haben; er ist somit als Insulinwirkung zu verstehen. Dafür spricht auch die Wirkung von Sulfonylharnstoffen auf die UFS und den Blutzucker bei Normalpersonen und Diabetikern. So fanden BIERMAN et al. (5) bei Normalpersonen einen Abfall von Blutzucker und UFS-Spiegel 40 Min. nach der Injektion von Tibutamid. Danach stieg die Konzentration des UFS schnell über den Ausgangswert an, während die Glucose langsamer wieder anstieg. Bei Dia-

betikern reagierten die UFS und der Blutzuckerspiegel verschieden. Stabile Diabetiker zeigten einen Abfall von Blutzucker und einen verzögerten Abfall von UFS. Der instabile schwere Diabetes zeigt keinerlei Insulinreaktion nach Gabe von Sulfonylharnstoffen, hier steigen die UFS und der Blutzucker an. Eine direkte periphere Wirkung der Sulfonylharnstoffe auf die Glucoseoxydation oder einen insulinpotenzierenden Effekt in der Peripherie konnten DITSCHUNEIT et al. (16) bei in vitro-Untersuchungen nicht finden. CREUTZFELD et al. (15) beobachteten an der eviscerierten Ratte einen insulinpotenzierenden Effekt der Sulfonylharnstoffe.

Neben den Sulfonylharnstoffen haben seit einigen Jahren auch die Biguanide einen festen Platz in der peroralen Therapie des Diabetes mellitus. Trotz zahlreicher Untersuchungen ist ihr Wirkungsmechanismus auf den Stoffwechsel der Glucose und der UFS noch nicht aufgeklärt. Die aus in vitro- und in vivo-Versuchen aufgestellten Theorien widersprechen sich zum Teil.

UNGAR et al. (57) sahen bei verschiedenen Tierspezies nach Gabe von Biguaniden sowohl eine Senkung des Blutzuckers beim normalen wie beim alloxandiabetischen Tier; FAJANS et al. (20) und OTTO (38) konnten beim normalen Menschen im Gegensatz zum Diabetiker keine Blutzuckersenkung durch Biguanide nachweisen. Sicher haben sie eine grundsätzlich andere Wirkungsweise als die Sulfonylharnstoffe, da STUHLPAUT et al. (49) zeigen konnten, daß sich in Pankreasperfusaten nach Biguanidperfusion keine erhöhte Insulinausscheidung nachweisen ließ. Der Angriffspunkt muß also peripher liegen.

Da NIELSEN et al. (36) am eviscerierten, nephrektomierten Meerschweinchen einen Abfall des Blutzuckers nach Phenyläthylbiguanid (DBI) beobachteten, wurde die Theorie einer Erhöhung der peripheren Glucoseaufnahme nach DBI aufgestellt; WICK u. LARSON (60) konnten aber am eviscerierten, nephrektomierten Kaninchen keine Steigerung der peripheren Glucoseaufnahme feststellen. Auch beim Menschen konnten keine einheitlichen Ergeb-

nisse zur Stützung dieser Theorie gefunden worden (2, 32).

UNGAR et al. (57), THYBERGHEIN et al. (55) u. andere (21, 11) erklären den Wirkungsmechanismus mit einer Hemmung der Glucoseoxydation und einer Steigerung der anaeroben Glycolyse. STEINER u. WILLIAMS (47) wiesen eine Hemmung der Cytochromoxydase nach, während WICK et al. (60) eine Hemmung zwischen der Bernsteinsäuredehydrogenase und dem Cytochrom C beobachteten. Gestützt werden diese Theorien von CRAIG et al. (13), die beim Diabetiker nach DBI einen erhöhten Lactatspiegel fanden, der nach Fructose-oder Lactatgabe noch weiter anstieg. Unter den gleichen Umständen stieg auch der Pyruvatspiegel an, jedoch nicht so stark wie der Lactatspiegel. TRANQUADA et al. (50, 51, 52) vermissten dagegen einen Anstieg von Lactat und Pyruvat im Serum von Diabetikern. Sie konnten auch keine Beeinflussung des O_2 -Verbrauches der Leber nach DBI feststellen. Es war auffallend, daß nach DBI Lactat und Pyruvat vermehrt von der Leber aufgenommen wurden. Diese Befunde sprechen gegen das Vorliegen einer gesteigerten anaeroben Glycolyse in der Leber des Menschen.

Die angeführten in vitro-und Tierversuche wurden mit unphysiologischen Dosen von Biguaniden (zwischen 100 - 1000 μ /ml) durchgeführt, während TRANQUADA (53) im Serum von Diabetikern nach therapeutischer Dosierung von DBI eine Konzentration von nur höchstens 5 μ /ml nachwies. Man kann also nicht ohne weiteres die in vitro-und Tierversuche zu einer Erklärung der Biguanidwirkung heranziehen. Offensichtlich ist die Hemmung der Atmung und die Steigerung der anaeroben Glycolyse in den Bereich hoher Biguanidkonzentrationen zu verweisen.

So konnten TRANQUADA u. BEIGELMAN (54) bei Biguanidkonzentrationen um 5 μ /ml Inkubationsflüssigkeit eine Steigerung der Glucoseutilisation von Fettgewebe sehen, ohne einen Anstieg des Milchsäurespiegels. Dieser Effekt wurde durch zugefügtes Insulin nicht verändert. Bei Steigerung der Biguanidkonzentration kam es zu einer Steigerung der Glucoseutilisation mit

gleichzeitiger Erhöhung des Milchsäurespiegels. CREUTZFELD et al. (15) wiesen durch Versuche an eviszerierten Ratten nach, daß die Wirkung der Biguanide an geringe Mengen Insulin gebunden ist. Auch BOLINGER et al. (7) sahen am Rattendiagramm eine Potenzierung von endogenem oder exogenem Insulin durch DBI. BUTTERFIELD et al. (49) beobachteten bei Untersuchungen am Unterarm von normalen und diabetischen Menschen nach therapeutischer Gabe von DBI eine Potenzierung der Wirkung von endogenem und injiziertem Insulin. Auch SCHÄFER u. MEHNERT (41), die am inkubierten, nicht insulinfreien Fettgewebe eine Steigerung der Glucose- C^{14} -Oxydation bei geringen Biguanidkonzentrationen (0,2 - 5 μ /ml) fanden, schließen sich der Theorie einer insulinpotenzierenden Wirkung der Biguanide an, ebenso wie BACH(1).

BERGEN u. NORTON (3) untersuchten erstmals den Einfluß von Phenyläthylbiguanid (DBI) auf die UFS bei Diabetikern. Sie fanden nach Gabe von etwa 50 g Glucose und 50 - 100 mg DBI einen Abfall der UFS. Sie schlossen dadurch auf eine insulinähnliche Wirkung des DBI. Kürzlich veröffentlichten auch COHEN et al. (12) Ergebnisse über die Wirkung von DBI auf die UFS im Serum von Diabetikern. Sie verfolgten das Verhalten des UFS-Spiegels und des Blutzuckers bei 23 Diabetikern im Hungerversuch und bei den selben Patienten nach Gabe von DBI. Im Hungerversuch stiegen die UFS bei 20 Patienten im Durchschnitt um $260 \mu \text{Ä/l}$ nach 3 oder 5 Stunden an, während 3 Patienten im Mittel mit einem Abfall der UFS um $63 \mu \text{Ä/l}$ reagierten. Unter Gabe von DBI stellten sie auf Grund ihrer Ergebnisse 3 Gruppen von Reaktionsarten heraus. Bei der 1. Gruppe (6 Patienten) reagierten die UFS auf DBI mit einem Abfall von mehr als $150 \mu \text{Ä/l}$ nach 3 oder 5 Stunden, bei der 2. Gruppe (11 Patienten) zeigte der UFS-Spiegel keine Reaktion auf DBI, bei der 3. Gruppe (5 Patienten) stieg der UFS-Spiegel nach 3 bis 5 Stunden um etwa $150 \mu \text{Ä/l}$ an.

Über die Wirkung von N_1 -n-Butylbiguanid auf die UFS bei Normalpersonen wurden bisher noch keine Untersuchungen ange-

geben. Uns interessierte die Frage, ob das N_1 -n-Butylbiguanid auf den UFS-Spiegel und den Blutzucker bei Normalpersonen und Diabetikern eine dem Insulin ähnliche Wirkung zeigt.

MATERIAL und METHODE:

Prinzip: Das Verhalten von UFS und Blutzucker auf Gabe von N_1 -n-Butylbiguanid wurde bei 2 Gruppen von Normalpersonen und 1 Gruppe von Diabetikern untersucht und verglichen. Alle Versuchspersonen waren nüchtern und hatten 12 bis 24 Std. vor Versuchsbeginn keine Medikamente genommen. Während einer Versuchsdauer von 3 Stunden wurden insgesamt 4 Blutabnahmen (nüchtern, nach 1, 2, 3 Std.) durchgeführt und sofort UFS und Blutzucker bestimmt. Die eine Gruppe der Normalpersonen und die Diabetiker erhielten nach der ersten Blutabnahme 200 mg N_1 -n-Butylbiguanid. Eine andere Gruppe von Normalpersonen erhielt kein Biguanid und diente als Kontrolle.

AUSFÜHRUNG:

Vorversuch: Um die von DOLE (17) angegebene Methode zur Bestimmung der UFS im Serum zu prüfen, nahmen wir bei 37 Personen ohne klinisch manifeste Stoffwechselstörungen Doppelbestimmungen des Nüchternspiegels der UFS vor. Dazu wurden je 10 ml Blut aus der Cubitalvene entnommen und bei 7000 U/min 10 Minuten lang zentrifugiert. Aus dem überstehenden Serum wurden die UFS nach der unten angegebenen Methode bestimmt.

Hauptversuch: Insgesamt wurden 33 Normalpersonen und 20 Diabetiker aus unserer Poliklinik zu den Untersuchungen herangezogen.

Wir stellten drei Versuchsgruppen zusammen.

1. Gruppe: 17 nüchterne Personen beiderlei Geschlechts, ohne Stoffwechselstörungen, im Alter zwischen 19 und 47 Jahren.
2. Gruppe: 16 nüchterne Personen beiderlei Geschlechts, ohne Stoffwechselstörungen, im Alter zwischen 17 und 79 Jahren.

3. Gruppe: 20 nüchterne Diabetiker beiderlei Geschlechts, im Alter zwischen 25 und 79 Jahren.

Der Nüchternblutzucker lag im Durchschnitt um 200 mg% (zwischen 135 und 280 mg%). Bei 5 der Patienten war der Diabetes gerade festgestellt worden und sie waren noch auf keine Antidiabetika eingestellt. Bei den übrigen war der Diabetes seit 1 - 12 Jahren bekannt und wurde mit Insulin, Sulfonylharnstoffen oder Biguaniden behandelt.

Alle Versuchspersonen waren angewiesen, 12 bis 24 Std. vor Versuchsbeginn auf jegliche Medikation zu verzichten.

Die Versuche begannen jeweils um 8 Uhr morgens. Etwa 15 ml Blut wurden aus der Cubitalvene entnommen. Die Versuchspersonen der zweiten und dritten Gruppe bekamen sofort danach je 200 mg N_1 -n-Butylbiguanid (4 Tabletten "Silubin" Grünenthal). Bei allen drei Gruppen wurden im Abstand von je 1 Stunde noch drei weitere Blutabnahmen durchgeführt. Während dieser Zeit befanden sich die Versuchspersonen in absoluter körperlicher Ruhe. Aus dem abgenommenen Blut wurde stets sofort 0,1 ml Blut zur Bestimmung des Blutzuckers nach HAGEDORN-JENSEN (26) entnommen, anschließend wurde das übrige Blut bei 7000 U/min. 10 Minuten lang zentrifugiert. Aus dem überstehenden Serum dienten zweimal 1 ml für eine Doppelbestimmung der UFS nach der von uns modifizierten Methode nach DOLE (17).

Methoden

I. Blutzuckerbestimmung nach HAGEDORN-JENSEN (26)

II. Bestimmung der UFS aus dem Serum.

1. Extraktionslösung: 40 Teile Isopropylalkohol p.a.
(Merck), 10 Teile n-Heptan

2. Titrationslösung: 0,01 " Thymolblaulösung, täglich frisch hergestellt aus einer 0,1 %igen alkoholischen Thymolblaulösung (absoluter Alkohol), indem 1 Teil dieser

Stammlösung mit 9 Teilen 90 %igen Alkohols versetzt wird.

3. 0,02 n NaOH: täglich frisch hergestellt aus 1 n NaOH ("Titrisol" Merck); Faktor mit 0,02 n H₂SO₄ eingestellt.

In einem 50 ml Erlenmeyerkolben mit Schliff werden 1 ml Serum mit 5 ml Extraktionslösung intensiv geschüttelt. Nach mindestens 10 Min. werden 3 ml n-Heptan und 3 ml Aqua dest. dazugegeben, noch einmal kräftig umgeschüttelt und das Gemisch in ein Reagensglas gegeben. Nach Trennung der Heptanphase von der wässrigen Phase werden 3 ml der überstehenden Heptanphase abpipettiert und in einem Spitzglas unter CO₂-freiem Stickstoffstrom mit 0,02 n NaOH gegen 1 ml Titrationslösung mit einem Beckmann-Mikrotitrator bis zum Umschlag von gelb nach gelbgrün titriert. In jeder Versuchsreihe laufen zwei Standardlösungen mit; 1 ml Standardlösung wird zu 1 ml Titrationslösung gegeben und titriert. Von allen Werten wird der Leerwert abgezogen, er wird jeweils aus der Titration von 1 ml Heptan und 1 ml Titrationslösung ermittelt.

4. Standardlösung: 500 µA/l Stearinsäure, 14,2 mg unkristallisierte Stearinsäure (Merck) (MG 284,47) werden in 100 ml n-Heptan gelöst.

Berechnung:

$$\text{Menge der UFS (} \mu\text{A/l) = } \frac{500 \cdot b}{a}$$

a = µl der 0,02 NaOH, die für 1 ml Standardlösung verbraucht wurden

b = µl der 0,02 n NaOH, die für 1 ml Serum verbraucht wurden.

Stearinsäure in einer Konzentration von 500 µA/l wird deshalb als Standardlösung gewählt, weil sie mit der Palmitinsäure zu den Hauptbestandteilen der UFS im Serum gehört. Als mittleres Molekulargewicht der UFS kann somit das Molekulargewicht der Stearinsäure oder der Palmitinsäure angenommen werden.

Ergebnisse:

a) Vorversuch: Die Nüchternwerte der UFS von insgesamt 70 stoffwechselgesunden Personen liegen zwischen 290 und 919, $\mu\text{Ä/l}$, was einem Mittelwert von $560 \pm 151 \mu\text{Ä/l}$ entspricht. Die Nüchternwerte der UFS bei 20 Diabetikern liegen zwischen 431 und 1042 $\mu\text{Ä/l}$ (Mittelwert = $716 \pm 189 \mu\text{Ä/l}$). Die gefundenen Werte für die Normalpersonen sind in einem Verteilungsbild (Abb. 1) dargestellt.

Die Abbildung zeigt 3 Gipfel, wie sie ähnlich auch MUNKNER (35) gefunden hat. Das Maximum liegt um den oben angegebenen Mittelwert.

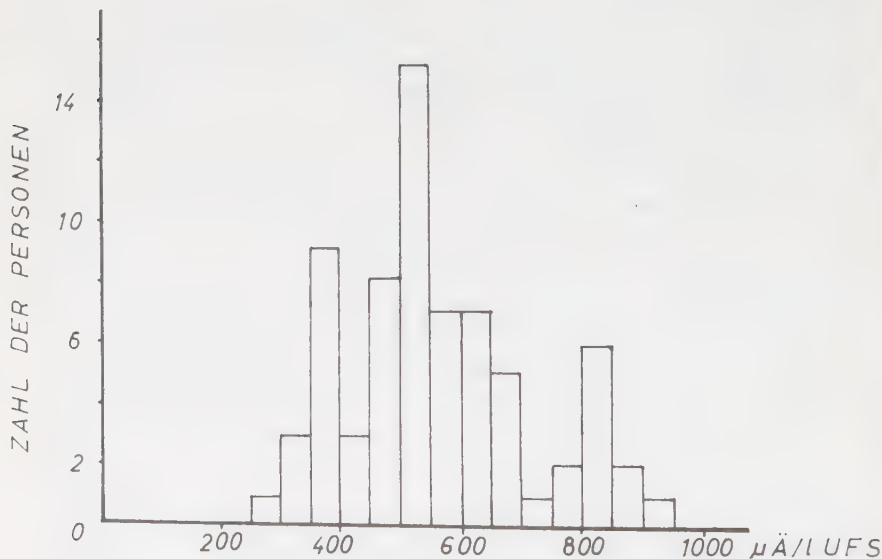


Abb. 1: Verteilungsbild der UFS im Serum von 70 stoffwechselgesunden Personen.

Hauptversuch:

1. Bei der 1. Gruppe von 17 Normalpersonen wurde im Hungerversuch über 3 Std. das Verhalten der UFS und des Blutzuckers verfolgt. Im Mittel ergab sich für die UFS ein Nüchternwert von $570 \mu\text{Ä/l}$, der nach 1 Std. auf $590 \mu\text{Ä/l}$, nach 2 Std. auf $601 \mu\text{Ä/l}$ und nach 3 Std. auf $600 \mu\text{Ä/l}$ anstieg. 13 Personen reagierten mit einem Anstieg der UFS, bei 4 Personen war ein geringfügiger Abfall des UFS-Spiegels zu beobachten. Der Blutzucker veränderte sich nur geringfügig. Bei 6 Personen beobachteten wir einen Abfall, 2 zeigten einen geringfügigen Anstieg, bei 9 Personen blieb der Blutzucker konstant. Im Mittel ergab sich ein Ausgangswert von 87 mg%, der nach 1 Std. auf 86 mg%, nach 2 Std. auf 83 mg% und nach 3 Std. auf 83 mg% abfiel.

Unter N_1 -n-Butylbiguanid reagierten bei der 2. Gruppe von 16 Normalpersonen die UFS bei 15 Versuchspersonen mit einem Anstieg, 1 Person zeigte einen konstanten UFS-Spiegel. Der Nüchternwert der UFS dieser Gruppe lag im Mittel bei $546 \mu\text{Ä/l}$, er stieg nach der oralen Gabe von 200 mg N_1 -n-Butylbiguanid nach 1 Std. auf $580 \mu\text{Ä/l}$, nach 2 Std. auf $639 \mu\text{Ä/l}$ und nach 3 Std. auf $746 \mu\text{Ä/l}$. Auch die Reaktion des Blutzuckers war einheitlicher als bei der Gruppe der Normalpersonen im Hungerversuch. 12 Personen reagierten mit einem Abfall, 1 Person zeigte einen ansteigenden, 3 einen gleichbleibenden Blutzuckerspiegel. Im Mittel fiel der Blutzucker von einem Ausgangswert von 99 mg% nach der Gabe von 200 mg N_1 -n-Butylbiguanid nach 1 Std. auf 96 mg%, nach 2 Std. auf 85 mg% und nach 3 Std. auf 86 mg%.

2. Bei der Gruppe von 20 Diabetikern reagierten die UFS unter Biguanid bei 10 Patienten mit einem deutlichen Anstieg, bei den anderen 10 Patienten mit einem deutlichen Abfall. Auf Grund dieser verschiedenartigen Reaktionen

stellten wir 2 Gruppen von Diabetikern zusammen (Gruppe A und B).

Bei der Gruppe A ergab sich ein Ausgangswert von $698 \mu\text{Ä/l}$, der nach Gabe von 200 mg N_1 -n-Butylbiguanid nach 1 Std. auf $727 \mu\text{Ä/l}$, nach 2 Std. auf $756 \mu\text{Ä/l}$ und nach 3 Std. auf $796 \mu\text{Ä/l}$ anstieg. Bei der Gruppe B fielen die UFS von einem Ausgangswert von $735 \mu\text{Ä/l}$ nach Gabe von 200 mg N_1 -n-Butylbiguanid nach 1 Std. auf $629 \mu\text{Ä/l}$, nach 2 Std. auf $629 \mu\text{Ä/l}$ und nach 3 Std. auf $604 \mu\text{Ä/l}$.

Der Blutzucker reagierte bei 19 Diabetikern mit einem deutlichen Abfall, ein Patient (No.4) zeigte einen Blutzuckeranstieg. In der Gruppe A fiel der Blutzucker von 206 mg% nach 1 Std. auf 201 mg%, nach 2 Std. auf 190 mg% und nach 3 Std. auf 177 mg%. In Gruppe B sank der Blutzuckerspiegel stärker. Von einem Ausgangswert von 198 mg% nach 1 Std. auf 190 mg%, nach 2 Std. auf 174 mg% und nach 3 Std. auf 158 mg%.

Die Absolutwerte der UFS und des Blutzuckers, die unter den angegebenen Bedingungen bei drei Versuchsgruppen ermittelt wurden, sind in Tabelle I, II und IIa u. IIb dargestellt. Tabelle IV ist eine Zusammenstellung der gemittelten Absolutwerte der UFS und des Blutzuckers:

- 1) der Normalpersonen im Hungerversuch,
- 2) der Normalpersonen unter 200 mg N_1 -n-Butylbiguanid,
- 3) der Diabetiker unter 200 mg N_1 -n-Butylbiguanid.

Hier wurde eine Unterteilung in Gruppe A und B vorgenommen.

Verhalten von UFS und Blutzucker im Serum von Normalpersonen
über 3 Std. Hunger.

No.	Na- me	Ge- schl.	Al- ter	UFS in μ Ä/l				Blutzucker in mg %				
				nü.	1 Std.	2 Std.	3 Std.	nü.	1 Std.	2 Std.	3 Std.	3 Std.
1	H.H.	(m)	22	486	508	585	619	96	91	94		82
2	L.M.	(m)	28	454	516	495	495	84	84	82		80
3	S.K.	(m)	27	576	631	472	690	94	99	101		110
4	N.R.	(w)	22	777	781	925	836	70	70	66		59
5	S.K.	(m)	24	607	475	454	458	67	76	71		69
6	K.G.	(m)	27	528	713	752	843	55	62	55		59
7	S.W.	(m)	23	824	821	694	685	86	87	84		84
8	B.D.	(m)	22	554	593	630	651	86	87	91		82
9	S.E.	(m)	47	461	462	498	545	100	107	100		97
10	B.K.	(w)	32	392	517	532	532	96	85	80		80
11	S.W.	(m)	26	359	353	504	504	82	78	74		74
12	K.M.	(w)	20	879	730	647	704	108	87	85		78
13	D.J.	(w)	27	603	621	624	624	85	85	81		81
14	G.R.	(w)	20	814	953	1007	1204	104	89	89		100
15	K.J.	(m)	19	365	356	368	406	102	98	96		98
16	M.W.	(m)	18	510	460	460	442	78	95	89		86
17	S.J.	(w)	23	448	525	566	555	78	77	77		78

Tab. I: Absolutwerte des UFS-Spiegels in μ Ä/l und des Blutzuckerspiegels in mg% im Serum von 17 nüchternen Normalpersonen. Es wurde jeweils die Nüchternkonzentration (nü.) und darauf die Konzentrationen nach 1, 2 und 3 Std. bestimmt.

Verhalten von UFS und Blutzucker im Serum von Normalpersonen nach Gabe von N_1 -n-Butylbiguanid.

No.	Na-me	Ge-schl.	Al-ter	UFS in $\mu\text{Ä}/l$				Blutzucker in mg %			
				nü. 1	Std. 2	Std. 3	Std.	nü. 1	Std. 2	Std. 3	Std.
1	S.J.	(w)	22	328	471	480	496	73	60	52	52
2	L.M.	(m)	27	366	396	341	365	99	96	85	78
3	B.B.	(w)	21	528	514	694	833	95	97	82	90
4	F.H.	(w)	79	848	983	894	983	100	94	92	92
5	P.A.	(m)	58	432	514	478	562	92	105	92	96
6	M.B.	(w)	17	517	651	507	762	114	121	96	105
7	L.M.	(m)	32	376	392	505	543	110	102	98	96
8	M.H.	(m)	20	546	629	1184	1034	100	80	84	84
9	T.H.	(m)	21	919	888	967	1321	102	89	93	85
10	M.U.	(w)	25	607	602	638	620	100	100	82	78
11	K.K.	(m)	21	495	526	635	531	99	67	52	45
12	G.K.	(m)	23	516	499	489	598	93	105	102	108
13	F.W.	(w)	32	660	534	733	920	111	141	97	102
14	S.A.	(m)	27	504	424	557	938	110	104	99	95
15	L.A.	(m)	63	473	546	589	619	108	100	89	88
16	L.M.	(w)	56	616	707	712	812	77	77	71	77

Tab.II: Absolutwerte des UFS-Spiegels in $\mu\text{Ä}/l$ und des Blutzuckerspiegels in mg% im Serum von 16 nüchternen Normalpersonen. Nach Bestimmung des Nüchternwertes (nü.) wurden jeweils 200 mg N_1 -n-Butylbiguanid (4 Tabl. "Silubin" Grünenthal) verabfolgt und darauf die Konzentrationen nach 1, 2 und 3 Std. bestimmt.

Verhalten von UFS und Blutzucker im Serum von Diabetikern nach Gabe von N_1 -n-Butylbiguanid.

No.	UFS in $\mu\text{Ä/l}$				Blutzucker in mg%			
	nü.	1 Std	2 Std	3 Std	nü.	1 Std	2 Std	3 Std
1	575	682	769	807	135	103	119	110
2	792	827	922	971	274	266	248	240
3	471	413	552	573	119	120	110	95
4	440	424	482	492	244	271	281	267
5	431	446	496	546	160	145	110	117
6	696	540	533	470	199	193	175	143
7	867	779	938	947	209	209	209	186
8	548	413	406	395	215	215	179	129
9	723	662	707	674	190	170	170	170
10	979	1016	1056	1016	236	206	202	202
11	752	512	630	552	223	223	212	212
12	668	762	758	727	271	266	248	227
13	835	869	884	905	278	272	262	244
14	1042	1016	973	973	259	252	225	225
15	918	1053	702	975	133	123	112	78
16	597	468	609	536	190	173	159	120
17	883	810	832	751	186	185	163	145
18	542	423	491	462	181	182	177	170
19	971	896	722	728	162	162	140	129
20	595	549	385	499	173	144	139	136

Tab. IIIa: Absolutwerte des UFS-Spiegels in $\mu\text{Ä/l}$ und des Blutzuckerspiegels in mg % im Serum von 20 Diabetikern. Nach Bestimmung des Nüchternwertes (nü.), wurden jeweils 200 mg N_1 -n-Butylbiguanid (4 Tabl. "Silubin" Grünenthal) verabfolgt und darauf die Konzentrationen nach 1, 2 und 3 Std. bestimmt.

Angaben zur Person und zur Einstellung des Diabetes der in Tab. IIIa angeführten Patienten siehe Tab. IIIb.

No.	Nach- me	Ge- schl.	Al- ter	B e m e r k u n g e n
1	H.O.	(m)	49	Diabetes noch nicht behandelt; BZ um 150 mg%
2	J.E.	(w)	37	Diabetes noch nicht behandelt; BZ um 250 mg%; kein Aceton;
3	H.O.	(m)	63	Diabetes seit etwa 2 Jahren behandelt mit 3 Tabl. Rastinon/die; BZ um 200 mg%
4	L.P.	(m)	25	Diabetes seit 5 Jahren mit wechs. E. Insulin behandelt; BZ um 300 mg%; Aceton;
5	L.H.	(m)	25	Diabetes seit 1 Jahr behandelt mit 8 E Alt- Insulin u. 100 mg Silubin; BZ um 150 mg%;
6	K.O.	(m)	61	Diabetes seit 6 Jahren behandelt mit 2 Tabl. Invenol/die; BZ um 200 mg%;
7	P.A.	(w)	58	Diabetes seit 2 Jahren behandelt mit 3 Tabl. Rastinon/die u. 1 Tabl. Silubin/die; BZ um 300 mg%
8	W.E.	(m)	49	Diabetes noch nicht behandelt; BZ um 200 mg%; kein Aceton;
9	N.D.	(w)	60	Diabetes seit 3 Jahren behandelt mit 40 E In- sulin/die u. 100 bis 150 mg Silubin; BZ um 200 mg%;
10	K.H.	(w)	79	Diabetes seit 8 Jahren behandelt mit 3 x 24 E Alt-Insulin; BZ 250 mg%
11	F.E.	(w)	68	Diabetes seit 10 Jahren behandelt mit 32 E Depot-Insulin; BZ um 290 mg%;
12	O.W.	(m)	54	Diabetes seit 12 Jahren behandelt mit 150 mg DB comb/die; BZ um 280 mg%; Aceton;
13	Z.A.	(m)	64	Diabetes seit wenigen Wochen bekannt, noch nicht eingestellt; BZ um 240 mg%;
14	F.A.	(w)	68	Diabetes seit 10 Jahren behandelt mit 60 E Depot-Insulin; BZ um 250 mg%;
15	G.M.	(w)	69	Diabetes seit 10 Jahren behandelt mit 32 E Depot-Insulin und 4 Tabl. Rastinon/die. BZ um 200 mg%;
16	S.J.	(w)	36	Diabetes seit 1 Jahr behandelt mit 3 Tabl. Rastinon/die; BZ um 200 mg%;
17	F.L.	(w)	70	Diabetes seit 2 Jahren behandelt mit 1 bis 2 Tabl. Rastinon/die; BZ um 200 mg%;
18	E.J.	(w)	55	Diabetes noch nicht behandelt; BZ um 200 mg%; Aceton;
19	W.I.	(w)	56	Diabetes noch nicht behandelt; BZ um 180 mg%; kein Aceton;
20	S.L.	(w)	51	Diabetes noch nicht behandelt; BZ um 200 mg%; kein Aceton;

Tab. IIIB: Angaben zur Schwere, Einstellung und Dauer des Dia-
betes der in Tabl. IIIa angeführten Patienten

No.	Gruppe		Aus- gangs- wert	nach 1 Std	nach 2 Std	nach 3 Std
1	17 Normal- personen Hunger	UFS $\mu\text{Ä}/\text{l}$	570	590	601	600
		BZ $\text{mg}\%$	87	86	83	82
2	16 Normal- personen 200 mg N_1 -BBG	UFS $\mu\text{Ä}/\text{l}$	546	580	639	746
		BZ $\text{mg}\%$	99	96	85	86
3	10 Diabe- tiker 200 mg N_1 -BBG Gruppe A	UFS $\mu\text{Ä}/\text{l}$	698	727	756	796
		BZ $\text{mg}\%$	206	201	190	177
	10 Diabe- tiker 200 mg N_1 -BBG Gruppe B	UFS $\mu\text{Ä}/\text{l}$	735	629	629	604
		BZ $\text{mg}\%$	198	190	174	158

Tab. IV: Darstellung der gemittelten Absolutwerte über das Verhalten von unveresterten Fettsäuren (UFS) und Blutzucker (BZ) über 3 Std. bei 2 Gruppen von Normalpersonen und 1 Gruppe von Diabetikern. Hier wurde eine Unterteilung in Gruppe A und B vorgenommen.

Gruppe A: Pat. in Tab. IIIa und b. aufgeführt als No. 1-5, 7, 10-13, 15.

Gruppe B: Pat. in Tab. IIIa und b. aufgeführt als No. 6, 8, 9, 11, 14, 16-20

DISKUSSION:

1. Wie aus zahlreichen Arbeiten von DOLE (17) u. anderen Autoren (23, 30, 34) hervorgeht, bestehen enge Beziehungen zwischen Glucosestoffwechsel und UFS-Spiegel im Serum. Ein Absinken des Blutzuckers wird mit einem Anstieg des UFS-Spiegels beantwortet, umgekehrt folgt auf einen Blutzuckeranstieg ein Absinken der UFS.

Da wir Blutzucker und UFS-Spiegel bei Normalpersonen im Hungerversuch nur über 3 Std. beobachteten und die Kohlenhydratdepots sich im normalen Organismus in so kurzer Zeit noch nicht erschöpfen, war weder ein deutliches Absinken des Blutzuckers noch eine Fettmobilisation mit einem Anstieg der UFS im Serum zu erwarten. So fanden wir nur einen geringfügigen Anstieg der UFS im Mittel von $30 \mu\text{Ä/l}$ nach 3 Std. Auch der Blutzucker fiel im Mittel nach 3 Std. nur um 5 mg%, wobei sich der Blutzuckerspiegel bei den einzelnen Personen unterschiedlich verhielt. "

Anders dagegen verhielten sich Blutzucker und UFS-Spiegel bei Normalpersonen unter dem Einfluß von N_1 -n-Butylbiguanid. Hier kam es bei 15 von 16 Versuchspersonen zu einem deutlichen Anstieg der UFS nach 3 Std., der im Mittel $200 \mu\text{Ä/l}$ betrug. Auch die Reaktion des Blutzuckers war einheitlicher, 12 der 16 Personen reagierten mit einem Abfall des Blutzuckers, der im Mittel nach 3 Std. 13 mg% betrug. N_1 -n-Butylbiguanid ruft also bei Normalpersonen 3 Std. nach oraler Applikation eine leichte Senkung des Blutzuckerspiegels hervor, die begleitet ist von einem deutlichen Anstieg der UFS im Serum. Dieser Anstieg des UFS-Spiegels ist als Reaktion auf das Absinken des Blutzuckers nach N_1 -n-Butylbiguanid zu betrachten. Für die Erklärung der Blutzuckersenkung durch Biguanide bei unseren Normalpersonen läßt sich nicht die von zahlreichen Autoren (57, 55, 21, 11) aufgestellte Theorie einer Hemmung der Glucoseoxydation im Citronensäurecyclus und einer Steigerung der anaeroben Glycolyse heranziehen. Dieser Wirkungsmechanismus der Biguanide gilt nur für hohe, toxische

Biguanidkonzentrationen (500 bis 1000 μ /ml). Für die bei unseren Versuchen erreichten Biguanidkonzentrationen von 1 bis 5 μ /ml (THYBERGHEIM, 57) könnte eher die Theorie einer insulinähnlichen oder insulinpotenzierenden Wirkung der Biguanide zutreffen, die von BOLINGER et al. (7), BUTTERFIELD et al. (8, 9) SCHÄFER et al. (43) und anderen (1, 3) vertreten wird. Der von EYMER et al. (19) und anderen Autoren (18) beobachtete scharfe Abfall des UFS-Spiegels 30 Min. nach i.v. Gabe von Insulin ist in unserer Versuchsanordnung nicht zu erwarten. Durch die orale Gabe des Biguanids kann es nur zu einer langsam einsetzenden Potenzierung des endogenen Insulins kommen, die sich in dem Absinken des Blutzuckerspiegels und dem darauf folgenden Anstieg des UFS-Spiegels ausdrückt.

Ein Absinken des Blutzuckers bei Normalpersonen nach Biguanid konnten FAJANS et al. (20) und OTTO (38) nicht beobachten. Sie haben aber keine UFS im Serum bestimmt.

Vergleicht man den mittleren Nüchternspiegel von UFS bei Normalpersonen mit dem bei Diabetikern, so ist er bei Diabetikern signifikant erhöht. Dies ist nach MEHNERT et al. (34) als Ausdruck vermehrten Fetttransportes bei teilweiser Umstellung des Stoffwechsels auf Fettverbrennung anzusehen. Der diabetische Organismus befindet sich also wegen seiner gestörten Glucoseverwertung trotz hohen Blutzuckerspiegels in einem relativen Glucosemangelzustand. Die von uns gefundenen Mittelwerte der UFS-Konzentrationen im Nüchternserum von Diabetikern stimmen mit den von MEHNERT et al. (34), BIERMAN et al. (4), MUNKNER (35) und COHEN (12) angegebenen Werten überein. COHEN et al. (12) beobachtete bei 23 Diabetikern den UFS-Spiegel in einem 3 bis 5 stündigen Hungerversuch. Dabei stieg bei 20 Patienten der UFS-Spiegel von einem mittleren Ausgangswert von etwa 670 μ Ä/l nach 3 Std. um 260 μ Ä/l an; bei 3 Patienten sank er um etwa 60 μ Ä/l ab. Es zeigt sich also, daß die UFS bei Diabetikern

während des Hungers deutlich stärker ansteigen, als bei Normalpersonen.

Die Theorie einer insulinähnlichen oder einer insulinpotenzierenden Wirkung von Biguaniden würde fordern, daß es im diabetischen Organismus nach Biguanid zu einem Absinken des hohen Blutzuckerspiegels begleitet von einem Absinken von UFS im Serum kommt, da die Glucoseutilisation durch die Insulinwirkung gebessert wird und dadurch die Fettverbrennung zurücktritt.

Tatsächlich fanden wir aber nur bei der Hälfte (Gruppe B) der von uns untersuchten Diabetikern ein Absinken des UFS-Spiegels 3 Std. nach oraler Gabe von N_1 -n-Butylbiguanid um etwa $130 \mu\text{Ä/l}$. Der Blutzucker fiel in der gleichen Zeit im Mittel um 40 mg% ab. Die andere Hälfte (Gruppe A) unserer Diabetiker reagierte nach Gabe von Biguanid ebenso wie Diabetiker im Hungerversuch mit einem Anstieg des UFS-Spiegels, der nach 3 Std. etwa $100 \mu\text{Ä/l}$ betrug. Vergleicht man diesen Wert mit dem Anstieg des UFS-Spiegels von $260 \mu\text{Ä/l}$ bei Diabetikern im Hungerversuch, so zeigt sich auch in Gruppe A eine geringfügige Verbesserung der Glucoseutilisation, da sich auch der Blutzuckerspiegel in der gleichen Zeit um etwa 29 mg% gesenkt hat. Die Verbesserung der Glucoseverwertung nach Biguanid dieser Gruppe von Diabetikern scheint aber nicht ausreichend zu sein, um den Energiebedarf des Organismus ohne vermehrte Fettverbrennung zu decken.

ZUSAMMENFASSUNG:

Das Verhalten von UFS und Blutzucker im Hungerversuch und unter N_1 -n-Butylbiguanid wurde bei 2 Gruppen von Normalpersonen und 1 Gruppe von Diabetikern untersucht. Nüchterne Normalpersonen zeigen über 3 Std. Hunger nur geringfügige Änderungen im UFS- und Blutzuckerspiegel. Nach Gabe von N_1 -n-Butylbiguanid konnte außer einer Senkung des Blutzuckers auch ein stärkerer Anstieg von UFS im Serum bei Normalpersonen festgestellt werden.

Die Gruppe der Diabetiker reagierte unterschiedlich auf N_1 -n-Butylbiguanid. Die eine Hälfte der Patienten reagierte mit einem Anstieg des UFS-Spiegels und mit einem leichten Abfall des Blutzuckers, die andere Hälfte zeigte einen Abfall des UFS-Spiegels und einen etwas stärkeren Abfall des Blutzuckers.

LITERATURE:

- 1) BACH, I.: Experimentelle Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus der Biguanide.
Dissertation Med. Akademie Düsseldorf 1962
- 2) BAILY, P.R., C.F. CAHILL, B. LEBOEF u.A.E. RENOLD:
Studies on Rat Adipose Tissue in vitro.
J. Biol. Chem. 235, 333, 1960
- 3) BERGEN, ST.S., W.S. NORTON: Clinical and Metabolic Effects of Phenethylbiguanid.
Diabetes 9, 183, 1960
- 4) BIERMAN, E.L., V.P. DOLE, T.N. ROBERTS: An Abnormality of NEFA Metabolism in Diabetes mellitus.
Diabetes 6, 475, 1957
- 5) BIERMAN, E.L., T.N. ROBERTS, V.P. DOLE: Effect of Tolbutamide (Orinase) on Plasma NEFA.
Proc. Soc. Exp. Biol. 95, 437, 1957
- 6) BOGDANOFF, M.D., E.H. ESTES, P. TROUT: Acute Effect of Psychologic Stimuli upon Plasma NEFA Level.
Proc. Soc. Exp. Biol. 100/3, 503, 1957
- 7) BOLINGER, R.E., W.P. McKEE, J.W. DAVIS: Comparative Effects of DBI and Insulin on Glucose Uptake of Rat Diaphragm.
Metabolism 9, 30, 1960
- 8) BUTTERFIELD, I.H., I.W. FRY, E. HOLLING: Effects of Insulin, Tolbutamide and Phenethylbiguanide on Peripheral Glucose Uptake in Man.
Diabetes 7, 449, 1958
- 9) BUTTERFIELD, I.H., M.I. WHICHELOW: The Hypoglycemic Action of Phenformin, Effect on Glucose Metabolism in Peripheral Tissue.
Diabetes 11, 281, 1962
- 10) CARLSON, L.A., L. JALLASTEDT: A Colorimetric Method of Determining NEFA in Plasma.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 10, 4, 407, 1958
- 11) CLARKE, D.W., N. FORBATH: Some Studies on the Mode of Action of NEFA.
Metabolism 4, 554, 1959
- 12) COHEN, A.M., E. SHAFRIR: Comparison of Free Fatty Acid and Glucose Response in Diabetic Patients treated with DBI.
Israel J. Med. Sci. 10, 1-2, 1962
- 13) CRAIG, I.W., M. MILLER, H. WOODWARD jr. E. MERIK:
Influence of Phenylbiguanid on Lactic, Pyruvic and Citric Acids in Diabetic Patients.
Diabetes 9, 186, 1960

- 4) CREUTZFELD, W., H.D. SÖLING: Orale Diabetestherapie und ihre experimentellen Grundlagen.
Erg.der Inner.Med. u. Kinderheilkunde
Neue Folge Bd. 15 (1-213)
- 5) CREUTZFELD, W., U.DEUTICKE, H.D. SÖLING: Potenzierung der Wirkung von exogenem Insulin durch N-(4-Methylbenzolsulfonyl)-n-Butylcarbamid und N₁-n-Butylbiguanid beim eviszerierten Tier.
Klin.Wschr. 39, 791, 1961
- 6) DITSCHUNEIT, H., E.F.PFEIFFER, H.G. ROSSENBECK: Über die Bestimmung von Insulin im Blut am epididymalen Fettanhang der Ratte mit Hilfe markierter Glucose.
III. Die Wirkung von Sulfonylharnstoffen und Biguanid (DBI) auf den Kohlenhydratstoffwechsel des isolierten Rattenfettgewebes und Rattenzwerchfelles.
Klin.Wschr. 39, 71, 1961
- 7) DOLE, V.P.: A Relation between Non-Esterified Fatty Acids in Plasma and the Metabolism of Glucose.
J.Clin.Invest. 35, 150, 1956
- 8) ESTES, E.H.jr., M.D. BOGDONOFF, S.J. FRIEDBERG, W.R.HALAN, D.L. TROUT: The Effect of Insulin on NEFA Release from the Human Leg.
J. Clin.Invest. 38, 2131, 1959
- 9) EYMER, K.P., K.SCHWARZ, K.F.WEINGES: Das Verhalten der veresterten und nichtveresterten Fettsäuren im Serum unter dem Einfluß von Glucagon und Insulin beim Menschen.
Klin.Wschr. 39, 631, 1961
- 0) FAJANS, S.S., I.A.MOORHOUSE, H.DOORENBOS, L.H.LOUIS, I.W.CONN: Metabolic Effects of Phenethylbiguanide in Normal and in Diabetic Patients.
Diabetes 9, 194, 1960
- 1) FORBATH, N., D.W. CLARKE: The EFFECT of Phenethylbiguanide upon the Metabolism of the Isolated Rat Diaphragm.
Can. J. Biol. Physiol. 37, 881, 1959
- 2) FRIEDBERG, S.J., MEIN, D. TROUT, M.D.BOGDONOFF, E.H.ESTES: The Incorporation of Plasma Free Fatty Acids into Plasma Triglycerides in Man.
J. Clin. Invest. 40, 1846, 1961
- 3) GORDON, R.S., A.CHERKES: Unesterified Fatty Acid in Human Blood Plasma.
J. Clin. Invest. 35, 206, 1956
- 4) GORDON, R.S., A.CHERKES, N.GATES: Unesterified Fatty Acid in Human Blood Plasma.
II. The Transport Function of Unesterified Fatty Acid.
J. Clin. Invest. 36, 810, 1957

- 25) GROSSMANN, M.J., H.C.MOELLER, L.PALM, G.H.BECKER:
Effect of Lipemia and Heparin on Free Fatty Acid
Concentration of Serum in Humans.
Proc. Soc. Exp. Biol. 90, 106, 1955
- 26) HAGEDORN, H.C., JENSEN: Biochemie Z. 135, 46, 1923
- 27) HASHIM, S.M., T.B.v.ITALLIE: Effect of Intravenous Amino-
acids on Plasma NEFA.
Proc. Soc. Exp. Biol. 100, 3,576, 1959
- 28) KERPEL, S., E.SHAFRIR, B.SHAPIRO: Mechanism of Fatty Acid
Assimilation in Adipose Tissue.
Bioch. et Biophysica Acta 46, 495, 1961
- 29) KRALL, L.P., D. WHITE, R.F.BRADLEY: Clinical Use of the
Biguanides and their Role in Stabilizing Juvenile-
type Diabetes.
Diabetes 7, 468, 1958
- 30) LAURELL, S.: Turnover Rate of UFA in Human Plasma.
Acta Phys, Scand. 41, 2,158, 1957
- 31) LIPSETT, M.B., ENGEL, BERGESTAL: Effect of Glucagon on Plasma
NEFA and in Nitrogen Metabolism.
J. Labor.Clin.Med. 56, 342 1960
- 32) MADISON, L.L., R.H. UNGER: Effect of Phenformin on Peri-
pheral Glucose Utilisation in Human Diabetic and
Nondiabetic Subjects.
Diabetes 9, 202, 1960
- 33) MALLOW, M., WITT: Effect of Stress and Tranquillization on
Plasma Free Fatty Acid Level in the Rat.
J.Pharmacol. Exp. Theor. 132, 126 1961
- 34) MEHNERT, H., L.PELIKAN, N.ZÖLLNER: Über die Konzentration
der freien Fettsäuren im Serum von Diabetikern und
Fettsüchtigen.
Klin.Wschr. 39, 17, 1961
- 35) MUNKNER, C.: Fasting Concentrations of NEFA in Diabetic
and Non-diabetic Plasma and Diurnal Variations in
Normal Subjects.
Scand.J.Clin.Lab.Invest. 11,388, 1959
- 36) NIELSEN, R.L., H.E.SWANSON, D.C.TANNER, R.H.WILLIAMS:
Presented at 39th Meeting of the Endocrine Society
June 1957
- 37) ORTH, R.D., R. WILLIAMS: Response of Plasma NEFA Level to
Epinephrine Infusions in Normal and Obese Women.
Proc. Soc. Exp. Biol. 104,1 1960
- 38) OTTO, H.: Untersuchungen mit Phenylaethylbiguanid (DBI)
bei stoffwechselgesunden Menschen.
Intern.Biguanid Symposion 1960, S. 97
Georg Thieme Verlag Stuttgart.

- 39) POMERANZE, J., H.FUJIY, G.F. MOURATOFF: Clinical Report of a New Hypoglycemic Agent .
Proc. Soc. Exp. Biol. 95, 193, 1957
- 40) REICHL, D., V. FELT: Effect of Glucose on NEFA Exchange between Adipose Tissue and Incubation Medium.
Metabolism, 9, 807, 1960 .
- 41) RICHARD, C., E.L. BIERMAN, I.L. SCHWARTZ: Plasma NEFA in Hyperthyreoid States.
J. Clin. Invest. 38, 275, 1959
- 42) Intravascular Effect of Heparin on Plasma NEFA and Tri-glyceride during Alimentary Lipemia.
Proc. Soc. Exp. Biol. 104, 111, 1960
- 43) SCHÄFER, C., H. MEHNERT: Vergleichende Untersuchungen zur Wirkung von Biguaniden auf die Glucoseoxydation am epididymalen Fettanhang der Ratte und des subcutanen Fettgewebes des Menschen.
Klin.Wschr. 40, 654, 1962
- 44) SCHOTZ, M.C., PAGE: Effect of Norepinephrine and Epinephrine on NEFA Concentration in Plasma.
Proc. Soc. Exp. Biol. 101, 624, 1959
- 45) SCHRADER, W., E. BÖHLE, R. BIEGLER, H. KIRST:
Untersuchungen über unveresterte Fettsäuren des Blutes bei Fettsucht.
Münch.Med.Wschr. 101, 2062, 1959
- 46) SÖLING, H.D., W. CREUTZFELD: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Pharmakologie und zum Wirkungsmechanismus von N_1 - β -Phenylaethylbiguanid und N_1 -n-Butylbiguanid.
Inter.Biguanid Symposium 1960, S. 17
Georg Thieme Verlag Stuttgart
- 47) STEINER, D.F., R.H. WILLIAMS: Respiratory Inhibition and Hypoglycemia by Biguanides and Decamethylenbiguanidine.
Bioch. Bioph. Acta 30, 329, 1958
- 48) STUHLFAUT, K., N. ZÜLLNER: Der Einfluß von Fructose auf den Gehalt des Serums an nichtveresterten Fettsäuren.
Klin. Wschr. 37, 1162, 1959
- 49) STUHLFAUT, K., H.MEHNERT, G. SCHÄFER, G.KALIANPETSOS:
Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus der Sulfonylharnstoffe.
Klin.Wschr. 38, 825, 1960
- 50) TRANQUADA, R.E., CH.R. KLEEMAN, J.S. BROWN: The Acute Effects of DBI on Human Hepatic Intermediary Metabolism.
Clin. Res. 7, 110, 1959

- 51) TRANQUADA, R.E., CH. R. KLEEMAN, J.S. BROWN: Clinical Trials with Phenethylbiguanides in Selected Patients. Amer. J. Med. Science 238, 187, 1959
- 52) TRANQUADA, R.E., CH. R. KLEEMAN, J.S. BROWN: Some Effects of Phenethylbiguanide on Human Hepatic Metabolism as measured by Hepatic Vein Catheterization. Diabetes 9, 207, 1960
- 53) TRANQUADA, R.E.: 4. Internat. Diabeteskongreß Genf 1961
- 54) TRANQUADA, R.E., P.M. BEIGELMAN: The Metabolic Response of Rat Adipose Tissue to DBI. Clin. Res. 3, 248, 1960
- 55) TYBERGHEIN, I.M., R.H. WILLIAMS: Metabolic Effects of Phenylbiguanide, a Hypoglycemic Compound. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 96, 29, 1957
- 56) TROUT, D.L., E.H. ESTES, S.J. FRIEBERG: Titration of Free Fatty Acids of Plasma, a Study of Current Methods and a New Modification. J. Lipid. Research 1, 199, 1960
- 57) UNGAR, G., FREEDMAN, S.L. SHAPIRO: Pharmacological Studies of a New Oral Hypoglycemic Drug. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1, 95, 190, 1957
- 58) WEINGES, K.F.: Einfluß von Glucagon und Insulin auf den Stoffwechsel der unveresterten Fettsäuren am isolierten Fettgewebe der Ratte in vitro. Klin. Wschr. 39, 293, 1961
- 59) WHITE, J.E., F.L. ENGEL: A Lipolytic Action of Epinephrine and Norepinephrine on Rat Adipose Tissue in vitro. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 99, 375, 1958
- 60) WICK, A.N., E. LARSON, G.S. SERIF: A Site of Action Phenethylbiguanide a Hypoglycemic Compound. J. Biol. Chem. 233, 296, 1958

D a n k s a g u n g

Herrn Professor Dr. med. G. Schettler bin ich für die Möglichkeit, an der II. Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin unter so angenehmen Bedingungen arbeiten zu dürfen, zu großem Dank verpflichtet.

Herrn Dr. med. P. Wahl möchte ich besonders für die Überlassung des Themas und für die freundliche Unterstützung bei der Ausführung der Arbeit danken.



L e b e n s l a u f

Am 13. August 1939 wurde ich als Tochter des Ingenieurs Julius Stehr und seiner Ehefrau Annelise, geb. Bischoff, in Eberswalde (Kreis Brandenburg) geboren und evangelisch getauft.

Ostern 1945 wurde ich in die Volksschule Kiel-Neumühlen eingeschult. Von 1946 bis 1949 besuchte ich die Grundschule in Berlin-Spindlersfeld und nach einem Wohnungswechsel meiner Eltern bis März 1953 die 6. Grundschule Berlin-Köpenick. Nach der Flucht aus dem sowjetisch besetzten Sektor Berlins siedelte unsere Familie nach Kiel über, wo ich Ostern 1953 in die Mittelschule Kiel-Wellingdorf eingeschult wurde, die ich im Frühjahr 1955 mit dem Zeugnis der Mittleren Reife verließ. Nach bestandener Aufnahmeprüfung besuchte ich das Städtische Gymnasium "Ricarda-Huch-Schule" in Kiel, wo ich am 19. Februar 1958 das Abitur bestand.

Vom Sommersemester 1958 bis zum S.S. 1959 studierte ich Humanmedizin an der Universität Kiel. An der Freien Universität Berlin bestand ich am 1. September 1960 das Physikum. Danach setzte ich für zwei Semester mein Medizinstudium an der Universität München fort. Vom Wintersemester 1961/62 an studierte ich wieder an der FU Berlin, wo ich am 10. März 1964 die ärztliche Prüfung bestand.

